

Benicar Triplo[®]

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

20/12,5/5 mg

40/12,5/5 mg

40/25/10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BENICAR TRIPLO®

olmesartana medoxomila

hidroclorotiazida

anlodipino

APRESENTAÇÕES

BENICAR TRIPLO® é apresentado em embalagens com 7 ou 30 comprimidos revestidos de olmesartana medoxomila, hidroclorotiazida e anlodipino nas respectivas concentrações: 20 mg/12,5 mg/5 mg, 40 mg/12,5 mg/5 mg e 40 mg/25 mg/10 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de BENICAR TRIPLO® 20 mg/12,5 mg/5 mg contém:

olmesartana medoxomila	20 mg
hidroclorotiazida	12,5 mg
anlodipino (equivalente a 6,944 de besilato de anlodipino)	5 mg
excipiente q.s.p.....	1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de BENICAR TRIPLO® 40 mg/12,5 mg/5 mg contém:

olmesartana medoxomila	40 mg
hidroclorotiazida	12,5 mg
anlodipino (equivalente a 6,944 de besilato de anlodipino)	5 mg
excipiente q.s.p	1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de BENICAR TRIPLO® 40 mg/25 mg/10 mg contém:

olmesartana medoxomila	40 mg
hidroclorotiazida	25 mg
anlodipino (equivalente a 13,888 de besilato de anlodipino)	10 mg
excipiente q.s.p	1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BENICAR TRIPLO® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial em adultos. BENICAR TRIPLO® não é indicado para o tratamento inicial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia anti-hipertensiva de BENICAR TRIPLO® foi estudada em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por medicamento ativo em pacientes hipertensos. Um total de 2.492 pacientes com hipertensão arterial (pressão arterial basal média: 169/101 mmHg) receberam olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida/anlodipino 40/25/10 mg (627 pacientes), olmesartana medoxomila/anlodipino 40/10 mg (628 pacientes), olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida 40/25 mg (637 pacientes) ou hidroclorotiazida/anlodipino 25/10 mg (600 pacientes). Os pacientes randomizados receberam um dos tratamentos de combinação dupla durante duas a quatro semanas. Os pacientes foram então randomizados para continuar com a combinação dupla que estavam usando ou para receber a combinação tripla. Da população total de pacientes, aproximadamente 53% eram do sexo masculino, 19% eram idosos (≥ 65 anos), 67% eram brancos, 30% eram negros e 15% eram diabéticos.

Após 8 semanas de tratamento, a combinação tripla produziu reduções maiores da pressão arterial sistólica e diastólica ($p < 0,0001$) quando comparada com as três combinações duplas utilizadas.

As reduções na pressão arterial com o uso de BENICAR TRIPLO® 40 mg/25mg/10mg comparado com altas doses da combinação dupla estão demonstradas na tabela abaixo:

Dose inicial	Adição do fármaco	Redução da pressão arterial*
olmesartana medoxomila/anlodipino 40/10 mg	Hidroclorotiazida 25 mg	8,4/4,5 mmHg
olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida 40/25 mg	Anlodipino 10 mg	7,6/5,4 mmHg
hidroclorotiazida/anlodipino 25/10 mg	Olmesartana medoxomila 40 mg	8,1/5,4 mmHg

* todas com reduções estatisticamente significativas.

Não houve diferenças na redução da pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes negros e/ou diabéticos. Uma proporção significativamente maior de pacientes em uso da tripla combinação atingiu meta de redução da pressão arterial quando comparado com a combinação dupla na semana 12 ($p < 0,001$). A proporção de pacientes que atingiram pressão arterial $< 140/90$ mmHg na semana 12 foi de 69,9% com a combinação tripla versus 52,9%, 53,4% e 41,1% nos pacientes em uso de olmesartana medoxomila/anlodipino 40/10 mg, olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida 40/25 mg e anlodipino/hidroclorotiazida 10/25 mg respectivamente ($p < 0,001$ versus todas as combinações duplas). (Oparil S et al. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adults patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin. Therap.*, 2010; 32(7):1-18; Kereiakes DJ et al. Long-term efficacy and safety of triple combination therapy with olmesartan medoxomil and amlodipine besylate and hydrochlorothiazide for hypertension. *Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2012;14(3):149-5).

A eficácia da associação de olmesartana, hidroclorotiazida e anlodipino foi demonstrada em estudos clínicos Fase III; adicionalmente os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que a associação em dose fixa BENICAR TRIPLO® é bioequivalente às doses correspondentes da associação entre olmesartana-hidroclorotiazida e anlodipino co-administrados como comprimidos separados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Os ingredientes ativos do BENICAR TRIPLO® têm como alvo três mecanismos separados envolvidos na regulação da pressão sanguínea. Especificamente, o anlodipino bloqueia os efeitos contráteis do cálcio nas células cardíacas e do músculo liso vascular; a olmesartana medoxomila bloqueia a vasoconstrição e os efeitos de retenção de sódio da angiotensina II nas células cardíacas, musculares lisas vasculares, adrenais e renais; e a hidroclorotiazida promove diretamente a excreção do sódio e do cloreto no rim, o que leva a reduções do volume intravascular. Para uma descrição mais detalhada dos mecanismos de ação de cada componente isolado, vide a seguir.

Olmesartana medoxomila: é um pró-fármaco que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é completamente convertido, por hidrólise, no composto biologicamente ativo, a olmesartana. A olmesartana é um bloqueador seletivo dos receptores AT₁ de angiotensina II. A angiotensina II é formada a partir da angiotensina I em uma reação catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA, cininase II). A angiotensina II é o principal agente pressórico do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. A olmesartana liga-se de forma competitiva e seletiva ao receptor AT₁ e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT₁ no músculo liso vascular. A sua ação é independente da via de síntese da angiotensina II. O bloqueio do receptor AT₁ de angiotensina II inibe o *feedback* negativo regulador sobre a secreção de renina; entretanto, o aumento resultante na atividade de renina plasmática e nos níveis de angiotensina II circulante não suprime o efeito da olmesartana sobre a pressão arterial. Não é esperado o aparecimento de tosse devido à alteração da resposta à bradicinina pelo fato da olmesartana medoxomila não inibir a ECA. Receptores AT₂ também são encontrados em outros tecidos, mas se desconhece a sua associação com a homeostasia cardiovascular. A olmesartana tem uma afinidade 12.500 vezes superior ao receptor AT₁ comparada ao receptor AT₂.

Doses de 2,5 a 40 mg de olmesartana medoxomila inibem o efeito pressórico da infusão de angiotensina I. A duração do efeito inibitório está relacionada com a dose. As concentrações plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II e a atividade de renina plasmática aumentaram após a administração única e repetida de olmesartana medoxomila a indivíduos saudáveis e pacientes hipertensos. A administração repetida de até 80 mg de olmesartana medoxomila teve influência mínima sobre os níveis de aldosterona e nenhum efeito sobre o potássio sérico. Embora seja observada uma redução pressórica substancial depois de duas semanas de tratamento, a redução pressórica máxima é atingida após oito semanas do início da terapia. Com a administração crônica uma vez ao dia, o efeito anti-hipertensivo é mantido por pelo menos 24 horas. Uma mesma dose administrada uma ou duas vezes ao dia resultará em uma redução pressórica similar.

Não foi observada hipotensão após a primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento prolongado e nem hipertensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

O efeito da olmesartana medoxomila na mortalidade e morbidade não é conhecido.

Hidroclorotiazida: é um diurético tiazídico, que atua nos mecanismos de reabsorção de eletrólitos nos túbulos renais, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. Indiretamente, a ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume do plasma, com consequente aumento na atividade da renina plasmática, na secreção de aldosterona, na perda urinária de potássio e bicarbonato e redução do potássio sérico. A ativação do sistema renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, portanto, a co-administração de um antagonista do receptor de angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. O mecanismo da ação anti-hipertensiva dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido.

Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre em cerca de 2 horas e o efeito máximo ocorre cerca de 4 horas após a dose, enquanto a ação persiste por aproximadamente 6 – 12 horas.

Anlodipino: é um bloqueador dos canais de cálcio que inibe o influxo transmembrana dos íons cálcio no músculo liso vascular e no músculo cardíaco. Dados experimentais indicaram que o anlodipino liga-se aos sítios de ligação diidropiridina e não-diidropiridina com um efeito maior sobre as células de músculo liso vascular do que sobre as células de músculo cardíaco.

O efeito anti-hipertensivo do anlodipino resulta do efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular que leva à diminuição da resistência periférica e, por conseguinte, da pressão sanguínea.

Em pacientes hipertensos o anlodipino promove redução prolongada e dose-dependente da pressão arterial. Não foram observadas hipotensão após a primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento prolongado e nem hipertensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino promoveu redução da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé. As diminuições da pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa da frequência cardíaca ou dos níveis plasmáticos de catecolamina com a administração crônica. Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino reduziram a resistência vascular renal e aumentaram a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático efetivo, sem alterar a fração de filtração ou a proteinúria.

Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento prolongado com o anlodipino em monoterapia reduz a mortalidade e morbidade cardiovascular.

A combinação de olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida tem efeito aditivo na redução da pressão arterial, maior que a obtida com a administração dos componentes isolados.

Farmacocinética

Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de olmesartana medoxomila, hidroclorotiazida e anlodipino não tem efeito clínico relevante na farmacocinética dos componentes isolados.

Após a administração oral do BENICAR TRIPLO® a adultos saudáveis normais, as concentrações plasmáticas máximas da olmesartana, da hidroclorotiazida e do anlodipino são atingidas em cerca de 1,5 a 3 horas, 1,5 a 2 horas e 6 a 8 horas, respectivamente. A velocidade e a extensão da absorção da olmesartana medoxomila, da hidroclorotiazida e do anlodipino do BENICAR TRIPLO® são as mesmas de quando os princípios ativos são administrados isoladamente. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do BENICAR TRIPLO®. Para uma descrição mais detalhada da farmacocinética de cada componente isolado, vide a seguir.

Olmesartana medoxomila: a olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para olmesartana durante a absorção pelo trato gastrointestinal. A olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de 6-15 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores que as doses terapêuticas. Os níveis no estado de equilíbrio são atingidos após as primeiras doses e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária.

Após a administração, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima (C_{máx}) após administração oral é atingida após aproximadamente 2 horas. Os alimentos não afetam a sua biodisponibilidade.

Após a rápida e completa conversão de olmesartana medoxomila para olmesartana durante a absorção não há aparentemente nenhum metabolismo adicional da olmesartana. O *clearance* plasmático total é de 1,3 L/h, com

um *clearance* renal de 0,5-0,7 L/h. Aproximadamente 30% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, por intermédio da bile.

O volume de distribuição de olmesartana é de 16 a 29 litros. A olmesartana possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%), mas o potencial clínico de deslocamento de outros fármacos que se ligam fortemente às proteínas é baixo (confirmado pela interação não-clinicamente significativa entre a olmesartana e a varfarina) e não penetra nas hemácias. A ligação proteica é constante mesmo com concentrações plasmáticas de olmesartana muito acima da faixa atingida com as doses recomendadas. Estudos em ratos mostraram que a olmesartana atravessa em quantidades mínimas a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, alcançando o feto. É detectada no leite materno em níveis baixos.

Hidroclorotiazida: A concentração máxima de hidroclorotiazida é atingida após 1,5-2 horas de sua administração oral em associação à olmesartana medoxomila. A ligação de hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o seu volume aparente de distribuição é 0,83-1,14 L/kg. Quando os níveis plasmáticos de hidroclorotiazida foram acompanhados por, no mínimo, 24 horas, a meia-vida variou entre 5,6 e 14,8 horas. Não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. No mínimo, 60% da dose oral é eliminada inalterada dentro de 48 horas. O *clearance* renal está entre 250-300 mL/min e a meia-vida de eliminação é de 10-15 horas. Cruza a barreira placentária, mas não a barreira hematoencefálica e é excretada no leite materno.

Anlodipino: Após a administração oral de doses terapêuticas do anlodipino, a absorção resulta em concentrações plasmáticas máximas entre 6 e 12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade do anlodipino não é alterada pela presença de alimentos. O volume de distribuição é de aproximadamente 20 L/Kg e o pKa do anlodipino é 8,6.

A eliminação plasmática é bifásica com meia-vida de eliminação de cerca de 35 a 50 horas. O anlodipino é extensivamente convertido a metabólitos inativos. Aproximadamente 60% da dose administrada é excretada na urina, 10% na forma inalterada de anlodipino.

Estudos in vitro demonstraram que aproximadamente 98% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. Os níveis plasmáticos de estado de equilíbrio do anlodipino são atingidos após 7 a 8 dias de administração diária consecutiva.

Populações especiais

Pacientes Geriátricos: A farmacocinética de olmesartana foi estudada em idosos com idade ≥ 65 anos. Em geral, as concentrações plasmáticas máximas foram similares entre os adultos jovens e os idosos, sendo que nestes foi observado um pequeno acúmulo com a administração de doses repetidas (a ASC foi 33% maior em pacientes idosos, correspondendo a aproximadamente 30% de redução no *clearance* renal). As alterações no *clearance* da olmesartana podem estar diretamente relacionados com a alteração do *clearance* da creatinina, considerando que este está relacionado com a idade. Pacientes idosos apresentaram *clearance* diminuído do anlodipino com aumento resultante da ASC de aproximadamente 40% a 60%. Uma dose inicial menor pode ser necessária.

Pacientes Pediátricos: não há dados disponíveis de farmacocinética de BENICAR TRIPLO® em pacientes pediátricos.

Sexo: a análise da farmacocinética populacional indicou que as mulheres apresentaram *clearance* da olmesartana aproximadamente 15% menor do que o observado em homens. Não houve diferença entre os sexos sobre o *clearance* do anlodipino.

Insuficiência Renal: em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana mostraram-se elevadas quando comparadas a indivíduos com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 20 mL/min), a ASC foi aproximadamente triplicada após doses repetidas. A farmacocinética da olmesartana em pacientes sob hemodiálise ainda não foi estudada. A farmacocinética do anlodipino não é influenciada significativamente pela insuficiência renal. Anlodipino não é dialisável.

Insuficiência Hepática: os diuréticos tiazídicos devem ser usados com cuidado em pacientes com função hepática prejudicada ou doença hepática progressiva, visto que pequenas alterações no equilíbrio hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático. O anlodipino é amplamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cautela ao administrar BENICAR TRIPLO® a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Insuficiência Cardíaca: pacientes com insuficiência cardíaca apresentaram diminuição do *clearance* do anlodipino, com aumento da ASC de aproximadamente 40% a 60%.

Pacientes Utilizando Sequestradores de Ácidos Biliares: A administração concomitante de 40 mg de olmesartana medoxomila e 3750 mg de cloridrato de colestevam em pacientes saudáveis resultou em 28% de redução do C_{max} e 39% de redução da ASC da olmesartana. Efeitos mais brandos, 4% e 15% de redução em C_{max} e ASC respectivamente, foram observados quando a olmesartana é administrada 4 horas antes do cloridrato de colestevam.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BENICAR TRIPLO® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, derivados de diidropiridínicos ou qualquer outra substância derivada de sulfonamida (considerando que a hidroclorotiazida é um fármaco derivado da sulfonamida).

Devido ao componente hidroclorotiazida, o BENICAR TRIPLO® é contraindicado em pacientes com anúria, insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min).

A coadministração de BENICAR TRIPLO® e alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

BENICAR TRIPLO® é contraindicado para mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, BENICAR TRIPLO® deve ser descontinuado imediatamente (Ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Categoria de risco na gravidez: C (Primeiro trimestre)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: D (Segundo e terceiro trimestres)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal: BENICAR TRIPLO® pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Como precaução, BENICAR TRIPLO® não deve ser administrado durante o primeiro semestre de gravidez. Antes de uma gravidez planejada o médico deve buscar uma alternativa terapêutica

apropriada. Quando a gravidez é detectada, BENICAR TRIPLO® deve ser descontinuado assim que possível. Não há experiência do uso de BENICAR TRIPLO® em mulheres grávidas.

Olmesartana medoxomila é contraindicada no segundo e terceiro semestre de gravidez. Durante este período, substâncias que agem sobre o sistema renina angiotensina podem causar danos (hipotensão, disfunção renal, oligúria e/ou anúria, oligodramnio, hipoplasia cranial, retardo no crescimento intrauterino) e morte fetal e neonatal. Casos de hipoplasia pulmonar, anomalias faciais, contração dos membros também foram relatados. Estudos experimentais em animais com a olmesartana demonstraram que podem ocorrer danos renais na fase tardia do desenvolvimento fetal e neonatal.

Dados provenientes de um limitado número de grávidas não indicaram que o anlodipino ou outro antagonista dos canais de cálcio tiveram efeitos prejudiciais nos fetos. No entanto pode haver risco de parto prolongado. Não houve evidências de danos fetais em estudos em que a hidroclorotiazida foi administrada oralmente a camundongos fêmeas e ratas durante a organogênese em doses de até 3000 mg/kg e 1000 mg/kg respectivamente.

Compostos tiazídicos atravessam a barreira placentária e são detectados no cordão umbilical e podem causar distúrbios eletrolíticos; além disso podem ocorrer outras reações observadas em adultos.

Casos de trombocitopenia fetal ou neonatal e icterícia foram reportados em mães que utilizaram terapias com tiazídicos.

Não há estudos em que a dupla combinação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida tenha sido administrada em mulheres grávidas. Estudos em camundongos fêmeas e ratas usando a dupla combinação não indicaram efeitos teratogênicos, mas fetotoxicidade foi observada em ratas.

Se BENICAR TRIPLO® for utilizado durante a gravidez ou quando a gravidez é detectada durante seu uso, a paciente deve ser alertada dos potenciais danos ao feto. Caso ocorra a exposição de BENICAR TRIPLO® a partir do segundo trimestre, recomenda-se a realização de ultrassom de função renal e do crânio.

Neonatos que tenham sido expostos no útero a antagonistas da angiotensina II devem ser constantemente monitorados quanto da ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia.

Categoria de risco na gravidez: C (Primeiro trimestre)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: D (Segundo e terceiro trimestres)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: Não se sabe se a olmesartana é excretada no leite humano, mas os compostos tiazídicos e o anlodipino são detectados no leite humano. A olmesartana é secretada em baixas concentrações no leite de ratas lactantes. Os dados limitados disponíveis de um estudo clínico publicado de lactação, relatam que o anlodipino está presente no leite humano em uma dose mediana relativa estimada em bebê de 4,2%. Não foram observados efeitos adversos do anlodipino em lactentes. Não há informações disponíveis sobre os efeitos do anlodipino na produção de leite. Devido ao potencial risco de efeitos adversos em lactentes, cabe ao médico a decisão de descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Use criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Hipotensão em Pacientes com Depleção de Volume ou Sal: hipotensão sintomática pode ocorrer em pacientes em que há depleção de volume e/ou sódio por meio de terapia com altas doses de diuréticos, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômito, especialmente após receber a primeira dose de BENICAR TRIPLO®. Em pacientes

nessa condição, a reversão do quadro deve ocorrer antes da administração de BENICAR TRIPLO® ou é recomendada intensa supervisão médica antes do início do tratamento.

Enteropatia Semelhante à Doença Celíaca: foi reportada diarreia crônica severa em pacientes tomando olmesartana medoxomila meses ou anos após o início do tratamento. Biopsias intestinais de pacientes frequentemente revelaram atrofia das vilosidades. Os efeitos adversos associados a olmesartana podem estender-se além do intestino delgado para outras partes do trato gastrointestinal, como a ocorrência de colite. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana medoxomila considere descontinuar o tratamento nos casos em que nenhuma outra etiologia seja identificada.

Vasodilatação: deve-se ter cautela, assim como com qualquer outro vasodilatador periférico, ao administrar o BENICAR TRIPLO® particularmente a pacientes com estenose aórtica grave.

Pacientes com Doença Arterial Coronariana Obstrutiva Grave: raramente esses pacientes desenvolveram aumento de frequência, duração e/ou gravidade de angina ou infarto agudo do miocárdio no início da terapia com bloqueador do canal de cálcio ou quando a dose foi aumentada. O mecanismo desse efeito ainda não foi elucidado.

Pacientes Portadores de Estenose da Válvula Aórtica ou Mitral e Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva: deve-se ter precaução no uso de BENICAR TRIPLO®.

Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva: em geral, os bloqueadores do canal de cálcio devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pacientes com Função Renal Comprometida: BENICAR TRIPLO® ainda não foi estudado em pacientes em estágio final de insuficiência renal (i.e. *clearance* de creatinina < 12 mL/min) ou em pacientes com transplante renal recente. Evitar o uso em pacientes com comprometimento renal grave. Em pacientes cuja função renal e o tônus vascular dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex., pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da ECA e antagonistas do receptor da angiotensina está associado com hipotensão aguda, oligúria ou azotemia progressiva e raramente com insuficiência renal aguda. Podem ocorrer efeitos semelhantes em pacientes tratados com o BENICAR TRIPLO® devido ao componente olmesartana medoxomila.

Há um aumento de risco quando pacientes com hipotensão grave e insuficiência renal com estenose arterial renal unilateral ou bilateral são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como a olmesartana. Os tiazídicos podem antecipar o surgimento da azotemia em pacientes com doença renal. Os diuréticos tiazídicos são contraindicados a pacientes com doença renal grave. Podem ocorrer efeitos cumulativos do medicamento em pacientes com função renal comprometida.

Pacientes com Comprometimento Hepático: os diuréticos tiazídicos devem ser usados com cautela em pacientes com função hepática comprometida ou doença hepática progressiva, uma vez que alterações menores do equilíbrio hídrico-eletrolítico podem precipitar o coma hepático.

Como o anlodipino é extensamente metabolizado pelo fígado, deve-se ter cautela ao administrar BENICAR TRIPLO® a pacientes com comprometimento hepático leve a moderado, e não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Reação de Hipersensibilidade: podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em pacientes com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis naqueles pacientes que já apresentaram histórico.

Lúpus Eritematoso Sistêmico: foi relatado que os diuréticos tiazídicos causam exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico.

Lítio: não se recomenda o uso concomitante de lítio e diuréticos (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Efeitos Metabólicos e Endócrinos: pode ocorrer hiperglicemia com o uso de diuréticos tiazídicos. Em diabéticos, pode ser necessário um ajuste na dose de insulina ou dos hipoglicemiantes orais. Diabetes Mellitus latente pode se manifestar durante a terapia com diuréticos tiazídicos. Pode ocorrer também aumento nos níveis de colesterol e triglicérides com o tratamento com diuréticos tiazídicos. O tratamento com diuréticos tiazídicos pode precipitar a ocorrência de hiperuricemia ou crises de gota em alguns pacientes.

Desequilíbrios Eletrolíticos e Metabólicos: determinações periódicas dos eletrólitos séricos para detectar possível desequilíbrio eletrolítico devem ser feitas em intervalos apropriados. Todos os pacientes que recebem tiazídicos devem ser observados para sinais clínicos de desequilíbrio hídrico ou eletrolítico: hiponatremia, alcalose hipocloremia e hipocalemia. Os sinais ou sintomas de alerta de desequilíbrio hídrico-eletrolítico, independentemente da causa, incluem boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, confusão, dores ou câimbras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais, como náusea e vômitos. Diuréticos tiazídicos podem causar hipocalemia, especialmente em pacientes com cirrose hepática, em pacientes com diurese excessiva, que estejam recebendo reposição inadequada de eletrólitos e em pacientes que estejam em terapia concomitante com corticosteroides ou hormônio adreno corticotrófico (ACTH). A hipocloremia é geralmente leve, não sendo necessário nenhum tratamento de suporte. Demonstrou-se que os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia, e podem reduzir a excreção urinária de cálcio, além de provocar elevação discreta e inconstante do cálcio sérico, sem alteração prévia da calcemia. A hipercalemia significativa pode ser evidência de hiperparatireoidismo. O uso de tiazídicos deve ser interrompido antes da dosagem dos hormônios paratireóides.

BENICAR TRIPLO® contém olmesartana, um composto inibidor do sistema renina-angiotensina (BRA) que pode causar hipercalemia. Os níveis eletrolíticos séricos devem ser monitorados periodicamente.

Miopia Aguda e Glaucoma Secundário de Ângulo Fechado: a hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de perda da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorre dentro de horas a semanas do início de uso do medicamento. A falta de tratamento do glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a uma perda permanente de visão. O tratamento primário é descontinuar o uso da hidroclorotiazida o mais rápido possível. Intervenção médica ou cirúrgica pode ser necessária caso a pressão intraocular permaneça descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma incluem histórico de alergia a sulfonamida ou penicilina.

Estudos Clínicos: Dados de um estudo clínico controlado – ROADMAP (*Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention*) - e de um estudo epidemiológico conduzido nos EUA sugeriram

que altas doses de olmesartana podem aumentar o risco cardiovascular em pacientes diabéticos, mas os dados gerais não são conclusivos.

O estudo clínico ROADMAP incluiu 4.447 pacientes com diabetes tipo 2, normoalbuminúricos e com pelo menos um risco cardiovascular adicional. Os pacientes foram randomizados com olmesartana 40 mg, uma vez ao dia, ou placebo. O estudo alcançou seu desfecho primário, o aumento no tempo para o início de microalbuminúria. Para os desfechos secundários, os quais o estudo não foi desenhado para avaliar formalmente, eventos cardiovasculares ocorreram em 96 pacientes (4,3%) com olmesartana e em 94 pacientes (4,2%) com placebo. A incidência de mortalidade cardiovascular foi maior com olmesartana comparada com o tratamento utilizando placebo (15 pacientes [0,67%] vs. 3 pacientes [0,14%] [HR=4,94, IC 95% = 1,43-17,06]), mas o risco para infarto do miocárdio não fatal foi menor com olmesartana (HR 0,64, IC 95% = 0,35, 1,18).

O estudo epidemiológico incluiu pacientes com 65 anos ou mais, com exposição geral de >300.000 pacientes por ano. No subgrupo de pacientes diabéticos recebendo altas doses de olmesartana (40 mg/dia) por 6 meses ou mais, houve um aumento no risco de morte (HR 2,0, IC 95% = 1,1, 3,8) em comparação aos pacientes que receberam outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Por outro lado, o uso de altas doses de olmesartana em pacientes não diabéticos está associado a um menor risco de morte (HR 0,46, IC 95% = 0,24, 0,86) comparado a pacientes em condições semelhantes tomando outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Não foi observada diferença entre os grupos que receberam doses inferiores de olmesartana em comparação com outros bloqueadores do receptor de angiotensina ou entre os grupos que receberam a terapia por menos de 6 meses.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade: não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com a associação de olmesartana medoxomila, hidroclorotiazida e besilato de anlodipino, pois em estudos com as substâncias isoladas nenhum desses efeitos foi observado. Um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos no período de 3 meses demonstrou que a administração da associação de olmesartana medoxomila, hidroclorotiazida e besilato de anlodipino não aumentou nenhuma das toxicidades previamente notificadas e existentes dos agentes individuais, nem induziu quaisquer novas toxicidades, e não foram observados efeitos toxicologicamente sinérgicos.

Angioedema intestinal: Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo BENICAR TRIPLO®. Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação do medicamento. Se angioedema intestinal for diagnosticado, BENICAR TRIPLO® deve ser descontinuado e o monitoramento apropriado deve ser iniciado até a resolução completa dos sintomas.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: não foram realizados com BENICAR TRIPLO® estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Este medicamento pode causar doping.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento ou ao aumentar a dose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode haver uma maior redução da pressão arterial quando BENICAR TRIPLO® for administrado concomitantemente com outros fármacos anti-hipertensivos (por exemplo, alfabloqueadores, betabloqueadores).

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com BENICAR TRIPLO® e outros medicamentos. No entanto, os resultados de estudos de interações medicamentosas com as substâncias ativas isoladas são descritos abaixo.

Interações Medicamentosas com a olmesartana medoxomila: não foram relatadas interações medicamentosas significativas em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi coadministrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela coadministração de antiácidos (hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). A olmesartana medoxomila não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450; portanto, não são esperadas interações com medicamentos que inibem, induzem ou são metabolizados por essas enzimas.

- Lítio: foi relatado aumento nas concentrações de lítio sérico e toxicidade ocasionada por lítio durante o uso concomitante com bloqueadores dos receptores de angiotensina II, incluindo olmesartana. Aconselha-se o monitoramento do lítio sérico durante o uso concomitante (ver seção 5, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Bloqueio duplo do sistema renina angiotensina (SRA): o bloqueio duplo do sistema renina angiotensina com o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores da ECA e alisquireno está associado a maior risco de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado à monoterapia. Aconselha-se o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes sendo tratados com olmesartana ou outros medicamentos que afetam o sistema renina angiotensina.

- Alisquireno: não coadministrar o alisquireno com olmesartana medoxomila em pacientes diabéticos. O uso concomitante foi associado a um aumento no risco de hipotensão, hipercalemia, e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

- Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs): bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) podem agir sinergicamente com AINEs e reduzir a filtração glomerular. O uso concomitante desses medicamentos pode levar a um maior risco de piora da função renal. Adicionalmente, o efeito anti-hipertensivo dos BRAs, incluindo a olmesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, inclusive inibidores seletivos da COX-2.

- Colesevelam: uso concomitante com o sequestrador dos ácidos biliares, colesevelam reduz a exposição sistêmica e concentração de pico plasmático da olmesartana.

A administração de olmesartana por no mínimo 4 horas antes do colesevelam reduz a interação medicamentosa.

Interações Medicamentosas com a hidroclorotiazida: quando administrados simultaneamente, os fármacos abaixo podem interagir com os diuréticos tiazídicos:

- Álcool, barbituratos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática;

- Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina): pode ser necessário o ajuste de dose do medicamento antidiabético;

- Resinas (colestiramina e colestipol): a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica;

- Corticosteroides, ACTH: aumento do risco de hipocalemia;

- Aminas vasopressoras (por exemplo, norepinefrina): possível resposta diminuída a aminas vasopressoras;
- Relaxantes de musculatura esquelética, não despolarizantes (por exemplo, tubocurarina): possível resposta aumentada ao relaxante muscular;
- Lítio: o *clearance* renal do lítio é reduzido por diuréticos tiazídicos e consequentemente o risco de toxicidade por lítio pode ser aumentado. Portanto, o uso de BENICAR TRIPLO® e lítio em combinação não é recomendado. Se o uso concomitante for necessário, é recomendado o monitoramento rigoroso dos níveis séricos de lítio (ver seção 5, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides: em alguns pacientes, a administração de um agente anti-inflamatório não esteroide pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos.

Interações Medicamentosas com o anlodipino: deve-se ter precaução no uso concomitante com as seguintes substâncias:

- Inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, ritonavir e outros): em um estudo com pacientes idosos o diltiazem inibiu o metabolismo do anlodipino, provavelmente via CYP3A4, uma vez que as concentrações plasmáticas de anlodipino aumentaram aproximadamente 50% e o seu efeito foi aumentado. Assim, inibidores do CYP3A4 mais potentes como os descritos acima podem promover maior aumento da concentração plasmática de anlodipino.
- Indutores do CYP3A4 (anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína e primidona, rifampicina, *Hypericum perforatum*): podem diminuir a concentração plasmática de anlodipino. Recomenda-se monitoramento clínico e possível ajuste da dose do anlodipino durante o tratamento com indutores do CYP3A4 e após o término do tratamento.
- Sinvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparada com a sinvastatina isolada. Limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em pacientes em uso de anlodipino.
- Tacrolimo: a coadministração de anlodipino com tacrolimo pode aumentar a exposição de tacrolimo. Como BENICAR TRIPLO® contém anlodipino, o nível de tacrolimo no sangue deve ser monitorado durante o uso concomitante de anlodipino.
- Ciclosporina: em um estudo prospectivo realizado em pacientes que passaram por transplantes renais, foi observado um aumento de 40% nos níveis de ciclosporina na presença de anlodipino. A coadministração de anlodipino com ciclosporina deve aumentar a exposição de ciclosporina. Como BENICAR TRIPLO® contém anlodipino, o nível de ciclosporina no sangue deve ser monitorado durante o uso concomitante.

Alteração de Exames Laboratoriais: em análise pós-marketing ocorreram relatos de aumento da creatinina sérica e hipercalemia em pacientes em uso de olmesartana medoxomila; aumento das enzimas hepáticas com o uso de anlodipino e aumento de colesterol e triglicérides em pacientes em uso de hidroclorotiazida. Os diuréticos devem ser descontinuados antes da realização de testes da função paratireoideana.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BENICAR TRIPLO® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de BENICAR TRIPLO® 20 mg/12,5 mg/5 mg são revestidos branco alaranjados, redondos, com cerca de 8 mm de diâmetro, com a inscrição “C51” em baixo relevo, em uma das faces.

Os comprimidos de BENICAR TRIPLO® 40 mg/12,5 mg/5 mg são revestidos amarelo claros, redondos, com cerca de 9,5 mm de diâmetro, com a inscrição “C53” em baixo relevo, em uma das faces.

Os comprimidos de BENICAR TRIPLO® 40 mg/25 mg/10 mg são revestidos vermelho acinzentado, ovais, com cerca de 15x7mm, com a inscrição “C57” em baixo relevo, em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de BENICAR TRIPLO® 20mg/12,5mg/5mg é de 1 comprimido ao dia.

A dose recomendada de BENICAR TRIPLO® 40mg/12,5mg/5mg é de 1 comprimido ao dia.

A dose recomendada de BENICAR TRIPLO® 40mg/25mg/10mg é de 1 comprimido ao dia.

O comprimido deve ser engolido inteiro, com água potável. BENICAR TRIPLO® pode ser tomado com ou sem alimentos.

A posologia pode ser aumentada após 2 semanas. A dose máxima recomendada do BENICAR TRIPLO® é de 40 mg/25 mg/10 mg.

Por conveniência, pacientes recebendo olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida em comprimidos separados podem realizar a substituição para BENICAR TRIPLO® contendo as mesmas doses de seus componentes. Quando clinicamente apropriado pode-se considerar a troca da monoterapia para a combinação tripla fixa.

Em geral, BENICAR TRIPLO® pode ser usado para proporcionar redução adicional da pressão arterial nos pacientes não controlados adequadamente com quaisquer das classes de anti-hipertensivos a seguir: bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores do canal de cálcio (BCC) e diuréticos.

Um paciente que apresenta reações adversas relacionadas a doses elevadas de um componente isolado, em qualquer combinação dupla, pode ser trocado para o BENICAR TRIPLO® contendo uma dose mais baixa desse componente para obter reduções da pressão arterial semelhantes.

Pacientes idosos: geralmente, nenhum ajuste na dose recomendada é necessário.

Pacientes pediátricos: BENICAR TRIPLO® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade pois não há no momento dados de segurança e eficácia conhecidos para esta população.

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste na dose recomendada é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) diuréticos de alça são preferíveis aos tiazídicos. Portanto o uso de BENICAR TRIPLO® não é recomendado (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes com insuficiência hepática: nenhum ajuste na dose recomendada é necessário para pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. BENICAR TRIPLO® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições bastante variáveis, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as observadas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A seguir são relatadas as reações observadas durante os estudos clínicos de BENICAR TRIPLO®:

Tabela 1. Reações comuns (>1/100 e < 1/10) observadas nos estudos clínicos do medicamento.

Distúrbios do sistema nervoso Tontura Dor de cabeça
Distúrbios gerais e condições do local de administração Edema periférico Fadiga
Infecções e infestações Nasofaringite Infecção do trato respiratório superior
Distúrbios renais e urinários Infecção do trato urinário
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Espasmos musculares Edema articular
Distúrbios gastrointestinais Náusea Diarreia

Foram relatadas as seguintes reações adversas para as substâncias ativas isoladas:

Olmesartana medoxomila:

Nos diversos estudos realizados o tratamento com olmesartana foi bem tolerado, com uma incidência de eventos adversos similar à do placebo. Os eventos geralmente foram leves, transitórios e não tinham nenhuma relação com a dose de olmesartana medoxomila. A frequência geral de eventos adversos não teve nenhuma relação com a dose administrada. Não foi demonstrada diferença entre a olmesartana medoxomila e placebo em análises de subgrupos considerando sexo, idade e raça.

Seguem as reações adversas observadas nos estudos clínicos de acordo com a sua frequência:

Reação comum (>1/100 e < 1/10): tontura.

Após a comercialização da olmesartana medoxomila foram relatadas as seguintes reações adversas:

Reações muito raras (< 1/10000): dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, enteropatia semelhante à doença celíaca, tosse, insuficiência renal aguda, *rash* cutâneo, prurido, edema periférico, angiodema, cefaleia, alterações em exames laboratoriais (aumento dos níveis sanguíneos de potássio, creatinina e enzimas do fígado), mialgia e condições astênicas como astenia, fadiga, letargia, indisposição e reação anafilática.

Reações de frequência desconhecida: angiodema intestinal e colite.

Tabela 2. Frequência das reações a olmesartana medoxomila.

Distúrbios do sistema nervoso
Comum
Tontura

Muito rara	Cefaleia, letargia
Distúrbios gastrointestinais	
Muito rara	Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, enteropatia semelhante à doença celíaca
Frequência desconhecida	Angiodema intestinal e colite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Muito rara	Tosse
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara	Insuficiência renal aguda
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Muito rara	<i>Rash</i> cutâneo, prurido, angioedema
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito rara	Edema periférico, astenia, fadiga, indisposição
Investigações	
Muito rara	Aumento dos níveis sanguíneos de potássio, creatinina e enzimas do fígado
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito rara	Reação anafilática

Hidroclorotiazida:

Abaixo estão outros eventos adversos relatados com a hidroclorotiazida por ordem de frequência:

Tabela 3. Frequência das reações a hidroclorotiazida.

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Comum	Hiperglicemia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia e hipocalcemia), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	Gastrite
Rara	Pancreatite
Infecções e infestações	
Rara	Sialoadenite
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Glicosúria
Rara	Disfunção renal, nefrite intersticial
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Incomum	Fotosensibilidade, urticária, vasculite cutânea, necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comum	Fraqueza, febre
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Rara	Leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica
Transtornos psiquiátricos	
Rara	Inquietação

Distúrbios oculares	
Rara	Visão embaçada (transitória), xantopsia
Distúrbios vasculares	
Rara	Angeíte necrosante, vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Rara	Dificuldades respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
Distúrbios hepatobiliares	
Rara	Icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
Distúrbios do sistema imunológico	
Rara	Reações anafiláticas
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Rara	Espasmos musculares

Hidroclorotiazida está associado com risco aumentado de câncer de pele não-melanoma, especialmente carcinoma de células escamosas em pacientes caucasianos com doses cumulativas crescentes.

Anlodipino:

Nos estudos clínicos com anlodipino os eventos adversos relatados ($> 1/100$ e $< 1/10$) foram tontura, cefaleia, edema, palpitação e rubor facial.

Após a comercialização do anlodipino foram relatadas as seguintes reações adversas:

Reações incomuns ($> 1/1000$ e $< 1/100$): ictericia, ginecomastia e aumento das enzimas hepáticas.

Tabela 4. Frequência das reações a anlodipino.

Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Tontura, cefaleia
Distúrbios cardíacos	
Comum	Palpitação
Distúrbios vasculares	
Comum	Rubor facial
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum	Icterícia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comum	Edema
Investigações	
Incomum	Aumento das enzimas hepáticas
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Incomum	Ginecomastia

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação de princípios ativos no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não são conhecidos os efeitos da superdosagem em humanos, sendo que a dose máxima recomendada de BENICAR TRIPLO® é de 40/25/10 mg uma vez ao dia. O uso de uma quantidade maior que a indicada poderá causar hipotensão provocando uma sensação de fraqueza e possivelmente tontura e escurecimento da visão. Nesse caso, a pessoa deverá permanecer em repouso, sentada ou deitada, e procurar auxílio médico.

Com base nos dados de estudos em animais com o anlodipino, espera-se que a superdose cause vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e possivelmente taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e potencialmente prolongada incluído desfecho de choque fatal.

Como o anlodipino é altamente ligado a proteínas, a hemodiálise provavelmente não apresentará benefícios. O efeito da diálise sobre a olmesartana e a hidroclorotiazida não é conhecido.

A superdose com a hidroclorotiazida é associada com depleção eletrolítica (hipocalemia e hipocloremia) e desidratação resultante de diurese excessiva.

No caso de superdose com BENICAR TRIPLO® deve ser instituído tratamento de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0454.0190

Registrado e Produzido por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri – SP,
CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 08000-556596

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HCP-BET-C10-0726

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2026	-	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações
22/12/2025	1637501/25-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- COMPOSIÇÃO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Todas as apresentações
17/04/2025	0531376/25-7 0532029/25-9	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- COMPOSIÇÃO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações

29/05/2024	0721409/24-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações
24/08/2021	3334291/21-9	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações